

# La inmunodeficiencia variable común en niños

Erik Glocker<sup>a</sup>, Stephan Ehl<sup>b</sup> y Bodo Grimbacher<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Immunology and Molecular Pathology, University College London Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido y <sup>b</sup>Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, University Hospital of Freiburg, Friburgo, Alemania

Correspondencia: Bodo Grimbacher, Department of Immunology and Molecular Pathology, University College London Royal Free Hospital, Pond Street, London NW3 2QG, Reino Unido  
Tel: +44 207 794 0500 ext. 34399;  
e-mail: b.grimbacher@medsch.ucl.ac.uk

## Abreviaturas

<b>TPAI</b>	trombocitopenia autoinmune
<b>APRIL</b>	un ligando inductor de la proliferación
<b>BAFF</b>	factor activador de linfocitos B
<b>RCC</b>	recombinación de cambio de clase
<b>IDVC</b>	inmunodeficiencia variable común
<b>FACS</b>	clasificación de células activadas por fluorescencia
<b>ICOS</b>	coestimulador inducible
<b>IGIV</b>	inmunoglobulina intravenosa
<b>MSH5</b>	homólogo 5 de MutS
<b>dsIgA</b>	deficiencia selectiva de IgA
<b>TACI</b>	interactor de ligando de ciclofilina modulador de calcio y activador transmembrana
<b>TNF</b>	factor de necrosis tumoral
<b>ALX</b>	agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
<b>LPX</b>	síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

Current Opinion in Pediatrics 2007, 19:685–692

## Objetivo de la revisión

La inmunodeficiencia variable común es la inmunodeficiencia primaria más frecuente que precisa atención médica. Los síntomas pueden presentarse en cualquier momento, con dos puntos máximos principales de aparición entre los 5 y 10 años y entre los 20 y 30 años. En este artículo se presentan los distintos fenotipos clínicos de la inmunodeficiencia variable común, se revisan los descubrimientos genéticos recientes y se indican las estrategias de tratamiento actuales.

## Resultados recientes

En los pacientes con inmunodeficiencia variable común, se han descubierto mutaciones en cinco genes: ICOS, CD19, TNFRSF13B, TNFRSF13C y MSH5. Asimismo, se han detectado posibles loci genéticos de formas autosómicas dominantes en los cromosomas 4q y 16q. Estas observaciones ilustran la heterogeneidad de la base molecular de la inmunodeficiencia variable común y son indicativas del valor de los estudios del ligamiento genético, por lo que conducen a una mejora del diagnóstico genético.

## Resumen

En los pacientes jóvenes que presentan infecciones bacterianas con una frecuencia inusual, la inmunodeficiencia variable común debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial. El estudio diagnóstico imprescindible a realizar en todos los pacientes deben incluir los antecedentes familiares a fin de documentar la existencia de hermanos y otros miembros de la familia que padezcan inmunodeficiencia variable común y/o deficiencia selectiva de IgA. Dado que los defectos genéticos descubiertos recientemente afectan sólo a una minoría de los pacientes con inmunodeficiencia variable común, en el futuro será preciso llevar a cabo investigaciones genéticas destinadas a identificar otros genes de susceptibilidad involucrados en la patogenia de esta enfermedad.

## Palabras clave

B cells, CD19, ICOS, MSH5, selective IgA deficiency, TACI.

Curr Opin Pediatr 19:685–692.

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

## Introducción

Los pacientes que padecen inmunodeficiencia variable común (IDVC) presentan una reducción notable de las inmunoglobulinas séricas [1]. Otros criterios diagnósticos son la aparición a una edad superior a los 2 años, una respuesta insuficiente a las vacunaciones y la exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia (Tabla 1; www.esid.org).

Con una incidencia aproximada de entre 1:10.000 y 1:50.000, la IDVC es la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuente que requiere atención médica [2]. En la IDVC, los síntomas pueden presentarse en cual-

quier momento de la vida, pero existen dos puntos máximos de aparición: el primero, en la infancia, entre los 5 y 10 años de edad, y el segundo, en adultos jóvenes de entre 20 y 30 años de edad. Como regla general, en la adolescencia y la edad adulta, debe sospecharse una inmunodeficiencia si el paciente sufre más de tres infecciones graves que precisen tratamiento con antibióticos o tengan una duración superior a las 4 semanas, o si el paciente padece una infección poco común, como una infección oportunista. Sin embargo, en los niños, este aspecto no queda tan claro, dado que en la primera infancia puede considerarse normal un número de hasta 12 infecciones febriles por año (Tabla 2). Por tanto, se han identificado 10 señales que sirven para alertar a los médicos de una

**Tabla 1 Diagnóstico diferencial de la hipogammaglobulinemia y la agammaglobulinemia**

Debidas a medicamentos
Captopril
Carbamazepina
Fenclofenaco
Glucocorticoides
Sales de oro
Penicilamina
Fenitoina
Sulfasalazina
Trastornos genéticos
Ataxia telangiectasia
Inmunodeficiencia con hiper-IgM
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
Trastorno linfoproliferativo ligado al cromosoma X (asociado a VEB)
Síndrome del cromosoma 18q
Monosomía 22, trisomía 8 y trisomía 21
Enfermedades infecciosas
VIH
Rubéola congénita, CMV y <i>Toxoplasma gondii</i>
VEB
Enfermedades malignas
Leucemia linfática crónica
Linfoma no hodgkiniano
Otros linfomas de linfocitos B
Trastornos sistémicos
Miotonía distrófica de tipo 1 y 2
Pérdida excesiva de inmunoglobulinas (por ejemplo, síndrome nefrítico, quemaduras)

Los criterios seleccionados que se indican se corresponden con los de [www.esid.org](http://www.esid.org). CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr.

posible inmunodeficiencia primaria (Figura 1). A pesar de los múltiples esfuerzos realizados para lograr una mayor concienciación en cuanto a las inmunodeficiencias, en los países occidentales, como término medio, el intervalo transcurrido desde la aparición de los síntomas de la IDVC hasta su diagnóstico es todavía de 4 años [3], lo que puede afectar al pronóstico debido a un inicio tardío de un tratamiento adecuado [1].

## Síntomas clínicos

El cuadro clínico de la IDVC, que es variable, se caracteriza por infecciones bacterianas recurrentes de las vías respiratorias/aparato respiratorio y tubo digestivo, y puede verse complicado por una enfermedad granulomatosa, manifestaciones autoinmunes, linfoproliferación y enfermedades malignas.

**Tabla 2 Distribución de frecuencias de las enfermedades respiratorias según la edad**

Grupo de edad (edad)	Infecciones respiratorias por año (± DE)	Número máximo de infecciones
< 1	6,1 ± 2,6	11,3
1-2	5,7 ± 3,0	11,7
3-4	4,7 ± 2,9	10,5
5-9	5,5 ± 2,6	8,7
10-14	2,7 ± 2,2	7,2

Según [92] y [93]. Como regla general, en el caso de los adultos, resultan sospechosas más de tres infecciones graves por año, de duración superior a 4 semanas.

## Infecciones recurrentes

La forma de presentación clínica más frecuente de los pacientes con IDVC consiste en antecedentes de infecciones bacterianas recurrentes del sistema sinusal y pulmonar, causadas especialmente por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae* [1,4]. Dichas infecciones recurrentes de las vías respiratorias van seguidas de cambios irreversibles en el tejido pulmonar y producen bronquiectasias, fibrosis, enfisema y, finalmente, insuficiencia respiratoria. Estas enfermedades pulmonares crónicas dan lugar a una peor evolución clínica y pueden hacer necesario un trasplante de pulmón [1,5]. A fin de prevenir estas importantes secuelas a largo plazo, se requiere un diagnóstico temprano en la infancia y un seguimiento atento.

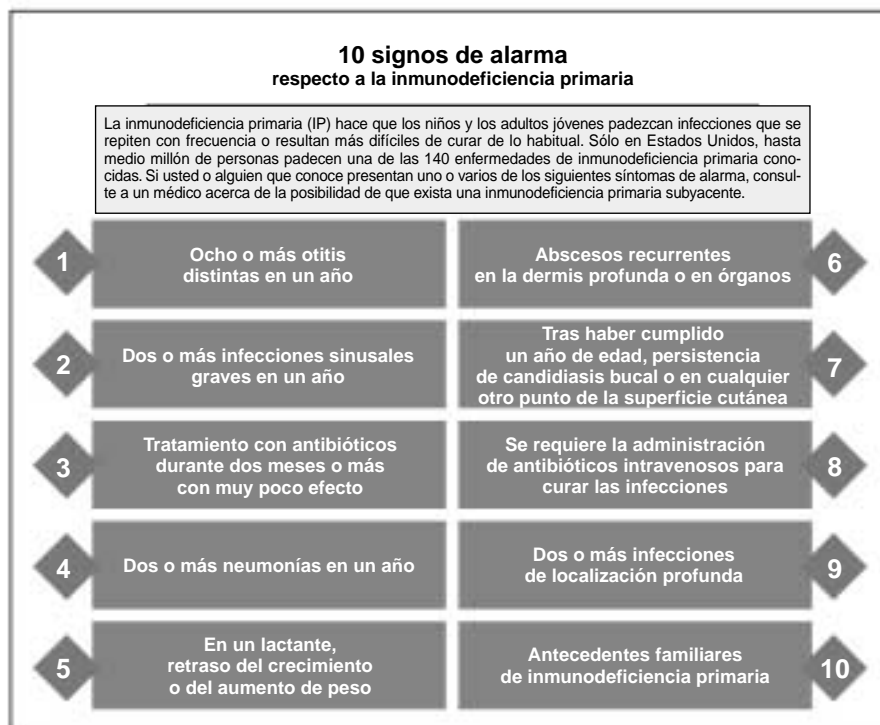
El segundo sistema de órganos que se ve afectado con mayor frecuencia es el tubo digestivo, en el que se producen infecciones por *Giardia lamblia*, que puede ocasionar diarrea recurrente y malabsorción, y *Campylobacter jejuni* [1,6]. Estas enfermedades infecciosas deben distinguirse cuidadosamente de las complicaciones digestivas no infecciosas de los pacientes con IDVC, como son el síndrome de tipo esprúe o el de malabsorción. En la IDVC es también común la enfermedad inflamatoria intestinal de tipo Crohn que afecta al colon [1,7]. En los niños con IDVC, la combinación de la infección bacteriana recurrente y los síntomas digestivos puede conducir a un retraso del crecimiento importante.

Pueden producirse infecciones de las articulaciones, como artritis bacteriana, e infecciones urinarias debidas a especies de *Mycoplasma* normalmente no patógenas, en cuyo caso, se requiere una quimioterapia antimicrobiana y en ocasiones incluso una intervención quirúrgica [8,9].

Generalmente, en los pacientes con IDVC, las infecciones virales se combaten con éxito. Pueden presentarse infecciones recurrentes por VHS-1 y reactivaciones del VVZ. Además, se ha documentado la relación del herpesvirus humano 8 (HHV-8) con trastornos linfoproliferativos y con la enfermedad pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa [10]. Una excepción notable la constituyen las infecciones por enterovirus del sistema nervioso central, en concreto por el virus ECHO 11 [11,12]. Estas infecciones se producen también en pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX) y pueden evolucionar de forma aguda o gradual. Excepcionalmente se han observado infecciones oportunistas típicas, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, o reactivaciones y/o nuevas infecciones por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* o micobacterias atípicas, y, por lo general, se hallan limitadas a pacientes con IDVC grave, como consecuencia de una deficiencia combinada de linfocitos B y T, pacientes que reciben tratamiento inmunodepresor y pacientes que han contraído una infección por VIH [1,13].

**Figura 1** Diez signos de alarma respecto a la inmunodeficiencia primaria

Por cortesía de la Jeffrey Modell Foundation, [www.jmfworld.org](http://www.jmfworld.org).



### Trastornos autoinmunes y enfermedades linfoproliferativas

Con frecuencia, la IDVC se ve complicada por distintas manifestaciones sistémicas no infecciosas como la trombocitopenia autoinmune (TPAI) y la anemia hemolítica autoinmune [14-16]. Hay pacientes en los que el fenotipo autoinmune precede al aumento de la vulnerabilidad a las infecciones bacterianas y puede ser la primera manifestación que conduce al diagnóstico de la IDVC [17]. Asimismo, la IDVC puede estar asociada a la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la vasculitis [18,19].

Hasta un 10% de los pacientes con IDVC presenta una inflamación granulomatosa no caseificante con lesiones de tipo sarcoidosis que afecta a los pulmones, la piel, el hígado, el sistema nervioso central, la médula ósea y los ganglios linfáticos [20]. Especialmente, el hecho de que se vean afectados el sistema nervioso central, el hígado y los pulmones da lugar a un peor pronóstico y puede dificultar el tratamiento [21]. Es preciso distinguir estos granulomas de los granulomas micobacterianos y micóticos, lo que por lo general requiere pruebas complementarias histopatológicas.

Entre los pacientes con IDVC, se da una linfoproliferación benigna, como esplenomegalia, linfadenopatías e hiperplasia linfoide foliculonodular del tubo digestivo, con mayor frecuencia que un linfoma [7,22]. No obstante, los pacientes con IDVC presentan un mayor riesgo de contraer enfermedades malignas como el linfoma o el cán-

cer gástrico [1]. La mayoría de los linfomas se hallan localizados fuera de los ganglios y son del tipo de linfocitos B, como el linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) y el linfoma del tejido linfoide asociado a los bronquios (BALT) [1,23].

### Diagnóstico

Debe sospecharse IDVC en todos los niños en los que las infecciones recurrentes sinusales y pulmonares excedan una cierta frecuencia (Tabla 2).

Por regla general, los pacientes con IDVC presentan concentraciones séricas bajas de IgG e IgA y aproximadamente el 85% de ellos manifiesta también una reducción de IgM [1]. Deben considerarse los valores normales apropiados correspondientes a la edad y deben descartarse las causas de una hipogammaglobulinemia secundaria [2] (Tabla 1; [www.esid.org](http://www.esid.org)). Con frecuencia, la reducción total de IgG en el suero conlleva una disminución de la capacidad de producción de anticuerpos específicos después de una vacunación o una infección. Sin embargo, la presencia de anticuerpos específicos para antígenos proteicos o polisacáridos no descarta el diagnóstico de IDVC ya que pueden ser transitorios. En especial, deben buscarse de forma activa autoanticuerpos contra eritrocitos y trombocitos.

Se han evaluado numerosos marcadores en linfocitos B y T para determinar su utilidad en el diagnóstico y la clasi-

ficación de la IDVC. A modo de ampliación de métodos previos de identificación de los subtipos de la enfermedad [24], en la actualidad la clasificación de la IDVC se fundamenta en análisis basados en la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS, *fluorescence-activated cell sorting*) [25,26]. Existen tres subgrupos distintos de linfocitos B según los cuales se clasifica la IDVC:

- (1) los linfocitos B *naïve* que expresan IgM/IgD pero son negativos para CD27 (IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>);
- (2) los denominados linfocitos B de memoria IgM, que son positivos para IgM, IgD y CD27 (IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>); y
- (3) los linfocitos B de memoria con cambio de isotipo (negativos para IgM, pero positivos para IgG o IgA y CD27, IgM<sup>-</sup>IgD<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>).

La citometría de flujo permite distinguir tres grupos distintos de IDVC, con lo que se tienen los siguientes subtipos de pacientes: (a) aquéllos en los que existen todos los subgrupos de linfocitos B; (b) aquéllos en los que falta el compartimento de memoria con cambio; y (c) aquéllos en los que falta tanto el compartimento de memoria con cambio como el compartimento de memoria IgM [25]. Dado que los pacientes con IDVC que presentan un número bajo de linfocitos B de memoria IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> padecen mayor número de infecciones causadas por *S. pneumoniae* y además no pueden ser vacunados de forma satisfactoria contra esta bacteria, se considera que estas células desempeñan un papel decisivo en la defensa contra patógenos encapsulados [27]. Por lo tanto, esta clasificación influye en el pronóstico individual de cada paciente.

Puesto que los pacientes con IDVC tienen en común varias anomalías de la inmunidad mediada por linfocitos T [28–30], Giovannetti y cols. proponen una clasificación basada en el número de linfocitos T CD4<sup>+</sup> *naïve* [31]. El primer grupo se caracteriza por una reducción importante de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> *naïve*, activación, proliferación y apoptosis a gran escala de los linfocitos T y alteración del repertorio de receptores de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, y clínicamente presenta una inmunodeficiencia grave asociada a esplenomegalia. Un segundo grupo manifiesta alteraciones menos importantes de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> y una inmunodeficiencia menos avanzada acompañada ocasionalmente de esplenomegalia moderada. El tercer grupo presenta predominantemente anomalías de linfocitos T CD8<sup>+</sup> y tan sólo síntomas clínicos leves, acompañados de esplenomegalia ligera o en ausencia de ésta [31].

### Diagnóstico diferencial

Un niño con infecciones recurrentes es uno de los problemas más comunes a los que se enfrenta el pediatra y el diagnóstico diferencial es amplio. En el mismo, se consi-

dera la simple existencia de factores de riesgo como son que el niño tenga hermanos mayores, acuda a una guardería, que haya tabaquismo en su familia, la presencia de enfermedades predisponentes como el asma, cardiopatía y neumopatía (incluyendo malformaciones congénitas como quistes pulmonares y fístulas traqueoesofágicas), malformaciones genéticas como la deficiencia de alfa-1-antitripsina, fibrosis quística y síndromes de los cilios inmóviles, infección por VIH y enfermedades malignas hematológicas. Si se detecta una deficiencia de anticuerpos, deben tenerse en cuenta una variedad de enfermedades causantes de hipogammaglobulinemia (Tabla 1). Además, existen ciertos fármacos que, si se toman durante un período prolongado de tiempo, pueden causar una hipogammaglobulinemia reversible o persistente. Las infecciones virales como la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), la rubéola congénita y las infecciones por VIH pueden causar hipogammaglobulinemia transitoria o persistente.

En los pacientes varones con IDVC, deben descartarse la ALX y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (LPX). En la ALX, el desarrollo de los linfocitos B se ve bloqueado en la fase de linfocito pre-B, lo que conduce a una ausencia casi total de linfocitos B en la periferia y, por tanto, a concentraciones muy bajas de inmunoglobulinas. El LPX se caracteriza por un número muy reducido de linfocitos T asesinos naturales (NKT) y una alteración de la citotoxicidad de estos linfocitos [32,33] y, por lo general, se manifiesta clínicamente en el contexto de la infección por VEB. Durante la infección por VEB, aproximadamente un tercio de los pacientes sufre una linfohistiocitosis hemofagocítica y fallece. Un tercio de los pacientes presenta linfomas de linfocitos B y un tercio sobrevive a la infección por VEB y a raíz de ella adquiere una hipogammaglobulinemia que puede no distinguirse de la IDVC. La ALX y el LPX suelen aparecer en los dos primeros años de vida. Dado que ambas enfermedades pueden presentar una evolución clínica atípica, podrían ser diagnosticadas erróneamente como IDVC [34,35].

Un aumento anómalo en la concentración de IgM y, simultáneamente, una falta de isotipos de cambio son características distintivas de los denominados defectos de recombinación de cambio de clase (RCC), que se han descrito con anterioridad como síndromes de hiper-IgM [36–41]. En una proporción significativa de pacientes con defectos de RCC, la IgM puede ser normal y la ausencia de IgA e IgG puede conducir al diagnóstico erróneo de IDVC.

Por otro lado, la hipogammaglobulinemia sintomática en la infancia (HSI) puede ser sencillamente un reflejo de un retraso madurativo en la producción normal de inmunoglobulinas [42]. Es preciso realizar un seguimiento periódico y atento que permita evaluar la evolución de la hipogammaglobulinemia a fin de distinguir entre inmu-

nodeficiencias primarias persistentes y una hipogammaglobulinemia transitoria en la lactancia (HTL), que puede diagnosticarse sólo de forma retrospectiva. Los estados transitorios de hipogammaglobulinemia, que se caracterizan por una disminución de las inmunoglobulinas séricas pero una inmunidad celular adecuada y títulos de anticuerpos contra el tétanos y la difteria protectores tras la vacunación, tienen una evolución clínica benigna, ya que la concentración de inmunoglobulinas se normaliza posteriormente durante la infancia [43,44].

### Genética de la IDVC

La IDVC suele ser esporádica, pero aproximadamente entre el 10% y el 20% de las IDVC son familiares, con herencia autosómica dominante o recesiva, siendo esta última la más frecuente [45-47]. La IDVC y la deficiencia selectiva de IgA (dsIgA) pueden presentarse en una misma familia, lo que respalda la posibilidad de que ambos trastornos tengan una base genética común [48]. La IDVC puede tener su origen en la dsIgA y se observa con mayor frecuencia en familias en las que existe al menos un paciente con IDVC. Sin embargo, resulta difícil proporcionar datos sobre el marco temporal y la frecuencia con la que este hecho puede producirse [49-53].

Desde 2003, en los pacientes con IDVC se han descubierto mutaciones en cinco genes, concretamente en *ICOS* [54], *CD19* [55\*\*], *TNFRSF13B* [56,57], *TNFRSF13C* [58] y *MSH5* [59]. Los estudios del ligamiento en el conjunto del genoma realizados en dos familias amplias con IDVC pusieron de manifiesto otros loci de susceptibilidad relacionados con la enfermedad en los cromosomas 5p y 4q, respectivamente [60,61]. Esta diversidad de observaciones refleja la heterogeneidad genética de la enfermedad y puede ser una explicación de la variabilidad del fenotipo clínico de la misma.

### Deficiencia del coestimulador inducible

El coestimulador inducible (ICOS) forma parte de la familia de las moléculas coestimuladoras, se expresa únicamente en los linfocitos T activados [62] y resulta esencial para las funciones de los linfocitos T y B en las respuestas de los linfocitos B dependientes de los linfocitos T [63-66]. La unión del ICOS a su ligando (ICOS-L), que se expresa en la superficie de los linfocitos B y otras células presentadoras de antígenos estimula la recombinación de cambio de clase de los linfocitos B. En 2003, se identificaron los cuatro primeros pacientes con IDVC que presentaban delecciones homocigóticas en el gen codificador del ICOS [54]. Se identificaron cinco pacientes más con deficiencia de ICOS, de los cuales tres eran niños de 4, 5 y 15 años de edad, respectivamente [67]. Los pacientes con deficiencia de ICOS presentaban una reducción importante de los linfocitos T colaboradores CXCR5<sup>+</sup> de los folículos, lo que daba lugar a un desarrollo defectuoso de los centros germinales, una alteración en la diferencia-

ción terminal de los linfocitos B y una hipogammaglobulinemia [68\*\*,69\*\*].

Los antecedentes médicos de los pacientes adultos con una deficiencia de ICOS ponían de manifiesto que la mayoría de ellos había padecido al menos una neumonía durante la infancia, lo que apunta la posibilidad de que la concentración de IgG en los pacientes con una deficiencia de ICOS nunca sea la apropiada para su edad. Sin embargo, no se ha resuelto la cuestión de por qué la hipogammaglobulinemia observada en niños con deficiencia de ICOS condujo a una aparición temprana de la enfermedad, mientras que la supuesta hipogammaglobulinemia observada en los adultos con deficiencia de ICOS no dio lugar a manifestaciones clínicas hasta los 18 años de edad. La explicación a esta discrepancia podría estar en la existencia de genes modificadores que todavía se desconocen.

### Deficiencia de CD19

A diferencia del ICOS, el CD19 se expresa exclusivamente en los linfocitos B y suele utilizarse en la citometría de flujo para determinar el número de linfocitos B en la sangre periférica. Recientemente se han descrito cuatro casos de pacientes con IDVC de dos familias no relacionadas, tres adultos y un niño de 10 años de edad, con una expresión considerablemente reducida del CD19 y sin embargo un número normal de linfocitos B, lo que se demostró mediante el marcador CD20, específico de los linfocitos B [55\*\*]. Todos los pacientes eran portadores de mutaciones homocigóticas del CD19 en el dominio intracelular de la proteína que daban lugar a una proteína truncada prematura. La anamnesis minuciosa de los tres pacientes adultos con deficiencia de CD19 puso de manifiesto que las infecciones repetidas se iniciaron alrededor de los 7 años de edad. Por tanto, se considera que los pacientes con deficiencia de CD19 sufren una hipogammaglobulinemia desde el nacimiento. Una deficiencia de proteína CD19 da lugar a que la activación de los linfocitos B tras su exposición al antígeno sea limitada y, finalmente, a una concentración de anticuerpos considerablemente reducida [70], con lo cual los pacientes afectados son más vulnerables a las infecciones bacterianas. Hay pacientes diagnosticados de IDVC en los que no se han detectado linfocitos B o se ha detectado un número muy reducido de los mismos utilizando sólo el CD19 como marcador, y que, sin embargo, lo que pueden padecer en realidad es una deficiencia de CD19, especialmente si durante la determinación del mediante FACS el número de linfocitos no supera el 95%.

### Deficiencia de interacto de ligando de ciclofilina modulador de calcio y activador transmembrana

El interacto de ligando de ciclofilina modulador de calcio y activador transmembrana (TACI) forma parte de los receptores y ligandos de tipo factor de necrosis tumoral (TNF) y se expresa en la superficie de los linfocitos

B. Además del TACI, el factor activador de linfocitos B (BAFF) y su receptor (BAFFR), el antígeno de maduración de linfocitos B (BMCA) y un ligando inductor de la proliferación (APRIL) forman un sistema complejo que controla la supervivencia, apoptosis y diferenciación de los linfocitos B [71,72]. El TACI presenta diversas propiedades funcionales. Mientras que las interacciones TACI-APRIL inducen la diferenciación de los linfocitos B, la unión TACI-BAFF regula de forma negativa las funciones de los linfocitos B [73\*,74\*]. Pudo verse que tanto las mutaciones homocigóticas como las heterocigóticas del *TNFRSF13B*, el gen codificador del TACI, estaban asociadas a la IDVC [56,57]. La dificultad principal que plantea la deficiencia de TACI es el hecho de que la penetrancia de las mutaciones observadas no es completa. A modo de ejemplo: la mutación heterocigótica del C104R observada con mayor frecuencia se ha detectado en el 2,1% de los alelos estudiados de pacientes con IDVC, pero también en el 0,4% de los alelos estudiados de donantes sanos del grupo control [75]. Además, hay familias en las que algunos de los miembros con una mutación heterocigótica del TACI presentan una IDVC, mientras que otros no. Sin embargo, las mutaciones heterocigóticas del C104R y del A181E están asociadas al fenotipo de la IDVC de forma estadísticamente significativa [75], lo que indica que las mutaciones heterocigóticas del TACI contribuyen como un factor de riesgo y no como un alelo causante de la enfermedad. Recientemente, Garibyan y cols. [76\*\*] han demostrado que la mutación del C104R presenta un efecto negativo dominante que da lugar a una señalización defectuosa del TACI.

#### Mutaciones del homólogo 5 de MutS

En un estudio publicado recientemente se proporcionaban datos que indicaban que las mutaciones del homólogo 5 de MutS (MSH5) en los seres humanos pueden estar asociadas a la dsIgA y la IDVC [59]. El MSH5 y su pareja de dimerización, el homólogo 4 de MutS (MSH4), desempeñan un papel crucial en el proceso de reparación de los errores de emparejamiento del DNA y en los procesos de recombinación meiótica, y además se ha demostrado que intervienen en la RCC [59]. Sekine y cols. [59] pudieron observar una mutación no sinónima (Q292H) en un paciente con IDVC y otras dos mutaciones no sinónimas (C580G) en dos pacientes con dsIgA. Se detectó una mutación combinada (L85F y P786S) en el 3,6% de los pacientes con dsIgA investigados, pero también en el 1,8% de los donantes sanos del grupo control, por lo que el dato no posee significación estadística. Se puso de manifiesto una alteración en la interacción entre el MSH5 que contenía la mutación combinada y el MSH4, en comparación con la proteína de tipo natural del MSH5, lo que daba lugar a tasas de mutación más bajas. El hecho de que los donantes sanos del grupo control presentaran también estas mutaciones pero no en cambio una menor concentración sérica de IgA, indica una pene-

trancia incompleta del fenotipo de deficiencia de IgA asociado al alelo L85F/P786S y respalda la hipótesis de que la dsIgA es una enfermedad compleja y multigénica [59].

#### Tratamiento

No se dispone de un tratamiento curativo para los pacientes que padecen IDVC. Sin embargo, en la mayoría de los casos la terapia sustitutiva con las inmunoglobulinas que faltan, durante toda la vida, resulta un tratamiento eficaz [77]. Las inmunoglobulinas pueden administrarse por vía intravenosa (IGIV) a intervalos de tres semanas o un mes en dosis de 300 a 600 mg/kg. Debido a la semivida de la IgG (alrededor de 15–25 días) y a la redistribución a los tejidos, la concentración de IgG desciende de forma considerable tras 2 semanas [78]. Las infusiones regulares con dosis altas de inmunoglobulinas conducen a un aumento escalonado de la concentración valle y, aproximadamente al cabo de 6 meses, se logra un estado de equilibrio estable. El objetivo final de la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas no debe ser el de proporcionar una cierta cantidad de inmunoglobulina en un determinado espacio de tiempo, sino el de garantizar una concentración valle constante de más de 7 g/l. En general, IGIV se tolera bien y los efectos secundarios como la fiebre, vómitos o malestar se presentan con mayor frecuencia en pacientes tratados con una infusión a menos de 36 °C, con una velocidad de infusión alta, que reciben el tratamiento por primera vez y en pacientes con infecciones. Pueden producirse reacciones anafilácticas, pero son muy poco frecuentes y afectan principalmente a pacientes que además de carecer de IgA son seropositivos para anticuerpos IgA [79\*]. En la mayoría de los pacientes, la IGIV tiene un efecto beneficioso, ya que lleva asociado un menor número de infecciones que, además, se caracterizan por una menor gravedad, menos días de hospitalización, una reducción de los tratamientos con antibióticos y, en los niños, un mayor crecimiento.

En un principio, en los niños sin un diagnóstico genético molecular, la IGIV debe limitarse a un período de 1-5 años al cabo del cual hay que realizar una reevaluación de las inmunoglobulinas séricas, dado que la hipogammaglobulinemia puede ser transitoria y normalizarse durante el crecimiento. Un inconveniente importante de la IGIV son los posibles efectos secundarios adversos como cefalea, erupciones cutáneas, lumbalgia, trombosis, insuficiencia renal y neurodegeneración progresiva, además de los costes, ya que los preparados de inmunoglobulinas son caros.

Un tratamiento alternativo, igualmente eficaz y de coste más reducido en algunos países, es el tratamiento subcutáneo con inmunoglobulina administrada cada 7 días en dosis de aproximadamente 100 mg/kg. Esta estrategia no sólo resulta ventajosa cuando es difícil el acceso venoso, sino que, además, confiere a los pacientes una mayor

independencia de hospitales y centros de tratamiento [81,82].

En un estudio de publicación reciente, multicéntrico y prospectivo, en una cohorte amplia de 224 pacientes con IDVC, se puso de manifiesto que la IGIV disminuía significativamente la incidencia de infecciones agudas como la neumonía y la otitis. Sin embargo, a pesar de una terapia sustitutiva con IGIV adecuada, en todos los grupos de edad, incluido el de los niños, se observó un aumento de la prevalencia de pacientes con enfermedades crónicas como la sinusitis y la neumopatía [83\*\*]. Una posible explicación de ello es que la IgM y la IgA, que son los anticuerpos secretores principales de las superficies mucosas, no pueden reponerse y, por tanto, es posible que las enfermedades crónicas respiratorias y digestivas sigan su evolución [83\*\*].

Las infecciones bacterianas deben tratarse de forma adecuada, y es importante cubrir los patógenos que se presentan con mayor frecuencia. Dado que la mayoría de los pacientes con IDVC padecen infecciones de forma repetida, deben realizarse pruebas de sensibilidad antimicrobiana a fin de descartar resistencias a los antibióticos de uso común. Además de la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas, puede ser necesaria la profilaxis antimicrobiana, siempre en función de los patógenos del paciente. Amoxicilina, macrólidos, quinolonas y cotrimoxazol son fármacos útiles a este fin, son bien tolerados y cubren los patógenos más importantes. Sin embargo, deben tenerse en cuenta el desarrollo de resistencias antimicrobianas [84-86] y las contraindicaciones específicas de determinados antibióticos.

Las manifestaciones autoinmunes de la IDVC, incluyendo la citopenia autoinmune y la enfermedad inflamatoria intestinal, pueden ser lo suficientemente graves como para que esté justificado el tratamiento inmunosupresor. Por lo general, la TPAI responde bien a los corticosteroides, la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas intravenosas y la inmunoglobulina anti-D [87]; se ha demostrado que rituximab es una alternativa eficaz en la TPAI resistente al tratamiento [88,89]. En los pacientes que sufren anemia hemolítica autoinmune, si las estrategias que se han mencionado no dan resultado, puede ser necesario practicar una esplenectomía [15]. Las opciones de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la IDVC comprenden desde una pauta inmunosupresora con corticosteroides o ciclosporina A hasta inhibidores anti-TNF-alfa como infliximab [90]. La enfermedad granulomatosa se controló en distintos pacientes con corticosteroides, ciclosporina y antagonistas del TNF como infliximab [91]. En general, el tratamiento inmunodepresor en la IDVC puede llevar asociado un mayor riesgo de infección, en especial por patógenos oportunistas [1,15]; debe aplicarse con precaución y en estrecha colaboración con un centro experimentado.

## Conclusión

En niños con infecciones bacterianas de frecuencia y recurrencia poco habitual, especialmente de las vías respiratorias, deben considerarse siempre la hipogammaglobulinemia y la IDVC en el diagnóstico diferencial. El estudio diagnóstico imprescindible en todos los pacientes debe incluir la determinación de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas y la evaluación de la capacidad de producir anticuerpos específicos en respuesta a una vacunación o infección previa, como tétanos, neumococos o varicela. Además, debe realizarse una anamnesis a fin de documentar la existencia de hermanos y otros miembros de la familia que presenten un aumento de la vulnerabilidad a infecciones bacterianas o manifestaciones no infecciosas características de la IDVC. Tras descartar otras causas comunes de la hipogammaglobulinemia, puede diagnosticarse la IDVC y es importante que el médico responsable mantenga una colaboración estrecha con un inmunólogo especializado en inmunodeficiencias primarias.

Los estudios genéticos de familias con múltiples casos de IDVC permitieron detectar cinco mutaciones genéticas asociadas a la enfermedad, por lo que el término IDVC utilizado comúnmente pudo sustituirse por diagnósticos específicos como deficiencia de ICOS, CD19 o TACI. Dado que estos defectos genéticos afectan tan sólo a una minoría de aproximadamente el 10% de los pacientes con IDVC, cabría realizar nuevos estudios genéticos que permitieran identificar otros genes de susceptibilidad involucrados en la patogenia de la IDVC, que además podrían dar lugar a nuevas estrategias de tratamiento innovadoras y posiblemente curativas.

## Bibliografía y lecturas recomendadas

Se han resaltado los artículos de especial importancia, publicados en el período anual de la revisión, como:

- artículos de especial interés
- artículos de extraordinario interés

Pueden consultarse otras referencias relativas a este tema en el apartado de Current World Literature del Original de este número (páginas 740-741).

- 1 Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92:34-48.
- 2 International Union of Immunological Societies. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118:1-28.
- 3 Eades-Perner A-M, Gathmann B, Knerer V, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-2006. *Clin Exp Immunol* 2007; 147:306-312.
- 4 Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; 86:31-42.
- 5 Hill A, Thompson RA, Wallwork J, Stableforth DE. Heart lung transplantation in a patient with end stage lung disease due to common variable immunodeficiency. *Thorax* 1998; 53:622-623.
- 6 Hammarstrom L, Smith CIE. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. New York, NY: Oxford University Press; 2001. pp. 250-262.

- 7 Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MR. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1240–1252.
- 8 Bonilla HF, Chenoweth CE, Tully JG, *et al.* *Mycoplasma felis* septic arthritis in a patient with hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis* 1997; 24:222–225.
- 9 Steuer A, Franz A, Furr PM, *et al.* Common variable immunodeficiency presenting as a *Mycoplasma hominis* septic arthritis. *J Infect* 1996; 33: 235–237.
- 10 Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, *et al.* Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med* 2005; 202:479–484.
- 11 Spickett GP. Current perspectives on common variable immunodeficiency. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:536–542.
- 12 Rudge P, Webster AD, Revesz T, *et al.* Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinemia. *Brain* 1996; 119:1–15.
- 13 Medlicott SA, Coderre S, Horne G, Panaccione R. Multimodal immunosuppressant therapy in steroid-refractory common variable immunodeficiency sprue: a case report complicating cytomegalovirus infection. *Int J Surg Pathol* 2006; 14:101–106.
- 14 Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun* 2005; 25:57–62.
- 15 Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev* 2002; 16:61–64.
- 16 Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev* 2006; 5:156–159.
- 17 Michel M, Chanet V, Galicier L, *et al.* Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:254–263.
- 18 Uluhan A, Sager D, Jasin HE. Juvenile rheumatoid arthritis and common variable hypogammaglobulinemia. *J Rheumatol* 1998; 25:1205–1210.
- 19 Fernandez-Castro M, Mellor-Pita S, Jesus Citores M, *et al.* Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36:238–245.
- 20 Mechanic L, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997; 127:613–617.
- 21 Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, *et al.* Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:415–421.
- 22 Gompels MM, Hodges E, Lock RJ, *et al.* Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multicentre study. *Clin Exp Immunol* 2003; 134:314–320.
- 23 Cunningham-Rundles C, Cooper DL, Duffy TP, Strauchen J. Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Am J Hematol* 2002; 69:171–178.
- 24 Bryant A, Calver NC, Toubi E, *et al.* Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 56:239–248.
- 25 Warnatz K, Denz A, Draeger R, *et al.* Severe deficiency of switched memory B cells (CD27<sup>+</sup>IgM/IgD) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002; 99:1544–1551.
- 26 Piqueras B, Lavenu-Bombléd C, Galicier L, *et al.* Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol* 2003; 23:385–400.
- 27 Carsetti R, Rosado MM, Donnanno S, *et al.* The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:412–417.
- 28 Di Renzo M, Serrano D, Zhou Z, *et al.* Enhanced T cell apoptosis in common variable immunodeficiency: negative role of the fas/fas ligand system and of the Bcl-2 family proteins and possible role of TNF-RS. *Clin Exp Immunol* 2001; 125:117–122.
- 29 Farrington M, Grosmaire S, Nonoyama S, *et al.* CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:1099–1103.
- 30 Oliva A, Scala E, Quinti I, *et al.* IL-10 production and CD40L expression in patients with common variable immunodeficiency. *Scan J Immunol* 1997; 46:86–90.
- 31 Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, *et al.* Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2007; 178:3932–3943.
- 32 Veillette A. Immune regulation by SLAM family receptors and SAP-related adaptors. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:56–66.
- 33 Pasquier B, Yin L, Fondaneche M-C, *et al.* Defective NKT cell development in mice and humans lacking the adapter SAP, the X-linked lymphoproliferative syndrome gene product. *J Exp Med* 2005; 201:695–701.
- 34 Eastwood D, Gilmour KC, Nistala K, *et al.* Prevalence of SAP gene defects in male patients diagnosed with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2004; 137:584–588.
- 35 Weston SA, Prasad ML, Mullighan CG, *et al.* Assessment of male CVID patients for mutations in the Btk gene: how many have been misdiagnosed? *Clin Exp Immunol* 2001; 124:465–469.
- 36 Allen RC, Armitage RJ, Conley ME, *et al.* CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science* 1993; 259:990–993.
- 37 Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D, *et al.* The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell* 1993; 72:291–300.
- 38 Revy P, Muto T, Levy Y, *et al.* Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 2000; 102:565–575.
- 39 Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, *et al.* Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:12614–12619.
- 40 Imai K, Slupphaug G, Lee W-I, *et al.* Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class-switch recombination. *Nat Immunol* 2003; 4:1023–1028.
- 41 Imai K, Zhu Y, Revy P, Morio T, *et al.* Analysis of class switch recombination and somatic hypermutation in patients affected with autosomal dominant hyper-IgM syndrome type 2. *Clin Immunol* 2005; 115:277–285.
- 42 Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, *et al.* Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood – clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Fam Pract* 2004; 5:23.
- 43 Gitlin D, Janeway CA. Agammaglobulinemia, congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol* 1956; 1:318–329.
- 44 Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, *et al.* Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. *J Clin Immunol* 2006; 26:7–11.
- 45 Ashman RF, Schaffer FM, Kemp JD, *et al.* Genetic and immunologic analysis of a family containing five patients with common variable immune deficiency or selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 1992; 12:406–414.
- 46 Vorechovsky I, Cullen M, Carrington L, *et al.* Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol* 2000; 164:4408–4416.
- 47 Vorechovsky I, Zetterquist H, Paganelli R, *et al.* Family and Linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 77:185–192.
- 48 Burrows PD, Cooper MD. IgA deficiency. *Adv Immunol* 1997; 65:245–276.
- 49 Ishizaka A, Nakanishi M, Yamada S, *et al.* Development of hypogammaglobulinemia in a patient with common variable immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 1989; 149:175–176.
- 50 Espanol T, Catala M, Hernandez M, *et al.* Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 80:333–335.
- 51 Johnson ML, Keeton LG, Zhu ZB, *et al.* Age-related changes in serum immunoglobulins in patients with familial IgA deficiency and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 1997; 108:477–483.
- 52 Carvalho Neves Forte W, Ferreira De Carvalho Junior F, Damaceno N, *et al.* Evolution of IgA deficiency to IgG subclass deficiency and common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000; 28:18–20.
- 53 Schaffer FM, Palemos J, Zhu ZB, *et al.* Individuals with IgA deficiency and common variable immunodeficiency share polymorphisms of major histocompatibility complex class III genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:8015–8019.
- 54 Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, *et al.* Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003; 4:261–268.
- 55 van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, *et al.* An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med* 2006; 354:1901–1912.
- En este estudio se pone de manifiesto que la falta del marcador de linfocitos B CD19 puede causar IDVC.



- 56 Salzer U, Chapel HM, Webster ADB, *et al.* Mutations in *TNFRSF13B*, which encodes TACI, are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005; 37:820–828.
- 57 Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, *et al.* TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005; 37:829–834.
- 58 Warnatz K, Salzer U, Gutenberger S, *et al.* Finally found: human BAFF-R deficiency causes CVID. In: Xlth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies; 21–24 October 2004; Versailles, France. *Clin Immunol* 2005; 115 (suppl. 1):S20, abstract B.72.
- 59 Sekine H, Ferreira RC, Pan-Hammarstrom Q, *et al.* Role for Msh5 in the regulation of Ig class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:7193–7198.
- 60 Braig DU, Schaeffer AA, Glocker E, *et al.* Linkage of autosomal dominant common variable immunodeficiency to chromosome 5p and evidence for locus heterogeneity. *Hum Genet* 2003; 112:369–378.
- 61 Finck A, van der Meer JW, Schaffer AA, *et al.* Linkage of autosomal-dominant common variable immunodeficiency to chromosome 4q. *Eur J Hum Genet* 2006; 14:867–875.
- 62 Huttoff A, Dittrich AM, Beier KC, *et al.* ICOS is an inducible T-cell co-stimulator, structurally and functionally related to CD28. *Nature* 1999; 397:263–266.
- 63 Dong C, Juedes AE, Temann UA, *et al.* ICOS co-stimulatory receptor is essential for T cell activation and function. *Nature* 2001; 409:97–101.
- 64 Tafuri A, Shahinian A, Bladt F, *et al.* ICOS is essential for effective T-helper-cell responses. *Nature* 2001; 409:105–109.
- 65 Mak TW, Shahinian A, Yoshinaga SK, *et al.* Costimulation through the inducible costimulator ligand is essential for both T helper and B cell functions in T cell dependent B cell responses. *Nat Immunol* 2003; 4:765–772.
- 66 Nurieva RI, Mai XM, Forbush K, *et al.* B7h is required for T cell activation, differentiation, and effector function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:14163–14168.
- 67 Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, *et al.* ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2004; 113:234–240.
- 68 Warnatz K, Bossaller L, Salzer U, *et al.* Human ICOS deficiency abrogates the
  - germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. *Blood* 2006; 107:3045–3052.
 Se trata de la primera descripción clínica detallada de la deficiencia de ICOS en el ser humano.
- 69 Bossaller L, Burger J, Draeger R, *et al.* ICOS deficiency is associated with a
  - severe reduction of CXCR5+CD4 germinal center Th cells. *J Immunol* 2006; 177:4927–4932.
 En este estudio se pone de manifiesto que la falta de linfocitos T colaboradores CXCR5+CD4 del centro germinal es un mecanismo patológico clave en la deficiencia de ICOS en los seres humanos y los ratones.
- 70 Carter RH, Fearon DT. CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes. *Science* 1992; 256:105–107.
- 71 Schneider P, MacKay F, Steiner V, *et al.* BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med* 1999; 89:1747–1756.
- 72 O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, *et al.* BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. *J Exp Med* 2004; 199:91–98.
- 73 Sakurai D, Hase H, Kanno Y, *et al.* TACI regulates IgA production by APRIL in
  - collaboration with HSPG. *Blood* 2007; 109:2961–2967.
 En este estudio realizado por Sakurai y cols. y en el [74] se explica cómo el TACI ejerce efectos opuestos en la función y la diferenciación de los linfocitos B de los seres humanos.
- 74 Sakurai D, Kanno Y, Hase H, *et al.* TACI attenuates antibody production costimulated by BAFF-R and CD40. *Eur J Immunol* 2007; 37:110–118.
- En este estudio y en el [73] se explica cómo el TACI ejerce efectos opuestos en la función y la diferenciación de los linfocitos B de los seres humanos.
- 75 Pan-Hammarstrom Q, Salzer U, Du L, *et al.* Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet* 2007; 39:429–430.
- 76 Garibyan L, Lobito AA, Siegel RM, *et al.* Dominant-negative effect of the
  - heterozygous C104R TACI mutation in common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Invest* 2007; 117:1550–1557.
 En este estudio se muestra el mecanismo por el que las mutaciones heterocigóticas del TACI dan lugar a la IDVC.
- 77 Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, *et al.* Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (suppl):S525–S553.
- 78 Thambakku S, Bellow M. Replacement intravenous immune serum globulin therapy in patients with antibody immune deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21:165–184.
- 79 Horn J, Thon V, Bartonkova D, *et al.* Anti-IgA antibodies in common variable
  - immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol* 2007; 122:156–162.
 Se trata del análisis más exhaustivo de los efectos secundarios anafilácticos graves de la IGIV.
- 80 Ziegner UH, Kobayashi RH, Cunningham-Rundles C, *et al.* Progressive neurodegeneration in patients with primary immunodeficiency disease on IVIG treatment. *Clin Immunol* 2002; 102:19–24.
- 81 Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 1995; 345:365–369.
- 82 Radinsky S, Bonagura V. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:630–633.
- 83 Quinti I, Soresina A, Spadaro G, *et al.* Long-term follow-up and outcome of a
  - large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27:308–316.
 En este estudio multicéntrico y prospectivo se analiza en 224 pacientes con IDVC, el espectro clínico y el valor y el efecto de la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas.
- 84 Jansen WT, Verel A, Beitsma M, *et al.* Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:873–877.
- 85 Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, *et al.* Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:485–490.
- 86 Johnson DW, Stilwell MG, Fritsche TR, Jones RN. Emergence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999–2003). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56:69–74.
- 87 Longhurst HJ, O'Grady C, Evans G, *et al.* Anti-D immunoglobulin treatment for thrombocytopenia associated with primary antibody deficiency. *J Clin Pathol* 2002; 55:64–66.
- 88 El-Shanawany TM, Williams PE, Jolles S. Response of refractory immune thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency to treatment with rituximab. *J Clin Pathol* 2007; 60:715–716.
- 89 Mahevas M, Le Page L, Salle V, *et al.* Efficiency of rituximab in the treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura associated with common variable immunodeficiency. *Am J Hematol* 2006; 81:645–646.
- 90 Nos P, Bastida G, Beltran B, *et al.* Crohn's disease in common variable immunodeficiency: treatment with antitumor necrosis factor alpha. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2165–2166.
- 91 Hatab AZ, Ballas ZK. Caseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency treated with infliximab. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1161–1162.
- 92 Monto AS, Napier JA, Metzner HL. The Tecumseh study of respiratory illness. I. Plan of study and observations on syndromes of acute respiratory disease. *Am J Epidemiol* 1971; 94:269–279.
- 93 Fleming DW, Cochi SL, Hightower AW, Broome CV. Childhood upper respiratory tract infections: to what degree is incidence affected by day-care attendance? *Pediatrics* 1987; 79:55–60.